

DOCKET NO.: 264232US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Akira YANAGAWA  
SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION  
FILED: HEREWITH  
INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/08838  
INTERNATIONAL FILING DATE: July 11, 2003  
FOR: COMPOSITION FOR NASAL ABSORPTION

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<b><u>COUNTRY</u></b>	<b><u>APPLICATION NO</u></b>	<b><u>DAY/MONTH/YEAR</u></b>
Japan	2002-203093	11 July 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/08838. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number  
**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

Rec'd Patents 07 JAN 2005

#2

10/519677

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/08838

11.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

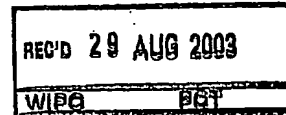
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 7月11日

出願番号  
Application Number: 特願2002-203093

[ST. 10/C]: [JP2002-203093]

出願人  
Applicant(s): 大鵬薬品工業株式会社

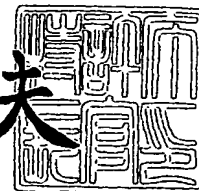


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月14日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3065538

【書類名】 特許願  
【整理番号】 TH314  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県横浜市都築区富士見が丘5-3  
    【氏名】 柳川 明  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000207827  
    【氏名又は名称】 大鵬薬品工業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100083301  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 草間 攻  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 053958  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1  
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書  
【発明の名称】 経鼻吸収用組成物  
【特許請求の範囲】

【請求項1】 オピオイド鎮痛剤の有効投与量を、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ 以下である多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物。

【請求項2】 オピオイド鎮痛剤が、麻薬系または非麻薬系のオピオイド鎮痛剤である請求項1に記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項3】 オピオイド鎮痛剤が、アヘン、アヘン／トコン配合製剤、モルヒネ、モルヒネ／アトロピン配合製剤、アヘンアルカロイド製剤、アヘンアルカロイド／アトロピン配合製剤、アヘンアルカロイド／スコポラミン配合製剤、エチルモルヒネ、オキシコドン、オキシコドン／アトロピン配合製剤、ペチジン、ペチジン／レバロルファン配合製剤、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ドロペリドール／フェンタニル配合製剤、オキシメテバナール、レボルファノール、プロボキシフェン、メサドン、ヒドロモルホン、メペリジンから選ばれる麻薬系オピオイド鎮痛剤、あるいはブブレノルフィン、ブトルファノール、ペンタゾシン、ペンタゾシン／ナロキソン配合製剤、デゾシン、トラマドール、エプタゾシンから選ばれる非麻薬系オピオイド鎮痛剤のいずれか、またはその薬学的に許容される塩である請求項1または2に記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項4】 オピオイド鎮痛剤が、アヘン、アヘン／トコン配合製剤、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸アヘンアルカロイド製剤、塩酸アヘンアルカロイド／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸アヘンアルカロイド／臭化水素酸スコポラミン配合製剤、塩酸エチルモルヒネ、複方オキシコドン（塩酸オキシコドン／塩酸ヒドロコルタニン）、複方オキシコドン／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸ペチジン、塩酸ペチジン／酒石酸レバロルファン配合製剤、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、ドロペリドール／クエン酸フェンタニル配合製剤、オキシメテバナール、レボルファノール、プロボキシフェン、メサドン、ヒドロモルホン、メペリジンから選ばれる麻薬系オピオイド鎮痛剤、あるいは塩酸ブブレノル

フィン、酒石酸ブトルファノール、ペンタゾシン、塩酸ペンタゾシン、塩酸ペンタゾシン／ナロキソン配合製剤、デゾシン、塩酸トラマドール、臭化水素酸エブタゾシンから選ばれる非麻薬系オピオイド鎮痛剤のいずれかである請求項1または2に記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項5】 多価金属化合物キャリアが、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムまたは酸化マグネシウムから選択されるキャリアである請求項1ないし4のいずれかに記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項6】 オピオイド鎮痛剤が塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ／硫酸アトロピン配合製剤、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、ドロペリドール／クエン酸フェンタニル配合製剤、塩酸ブプレノルフィンであって、キャリアが炭酸カルシウムであることを特徴とする請求項1または2に記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項7】 キャリアの平均粒子径が $20 \sim 100 \mu\text{m}$ である請求項1ないし6のいずれかに記載の経鼻吸収用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、経鼻吸収用組成物に関し、組成物中に含有されるオピオイド鎮痛剤についての生体内吸収性に優れ、副作用の少ない経鼻吸収用組成物、ならびに経鼻吸収用鎮痛製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

オピオイド受容体に特異的に結合して、中枢性に強い鎮痛作用を発現するオピオイド鎮痛剤の鎮痛効果は極めて強力なものであり、このオピオイド鎮痛剤が奏効する痛みとしては、術後疼痛と、癌性疼痛がある。オピオイド鎮痛剤は、麻薬および向精神薬取締法の規制対象である麻薬とそれ以外の非麻薬に分類されているが、この分類は、運用の際の精神的、肉体的依存形成の強さに由来するものであり、オピオイド鎮痛剤の有する薬理作用や、臨床効果の違いによるものではない。

い。

#### 【0003】

オピオイド鎮痛剤は、中枢神経系に多く存在するオピオイド受容体（現在サブタイプとして $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 、 $\sigma$ 、 $\epsilon$ などが知られている）にアゴニストとして作用し、強い鎮痛効果を発揮する。オピオイド鎮痛剤には種々の種類があるが、それぞれの薬理学的特性は、オピオイド受容体に対する親和性と、結合した際の固有活性の違いに由来する。例えば、麻薬に分類されるモルヒネは、 $\mu$ 受容体の完全作動薬であるが、非麻薬に分類されるブプレノルフィン $\mu$ 受容体部分作動薬であって、かつ $\kappa$ 受容体への親和性を持つため、モルヒネよりも耐性形成が弱いという特徴を有する。オピオイド鎮痛剤の鎮痛効果は極めて強力なものであり、その副作用に対する理解と対策を怠らなければ、その使用を躊躇する理由はないものといえる。

#### 【0004】

ところで、末期癌患者の約70%の主訴が癌性疼痛であり、この痛みを有効に取り去るために、古くからオピオイド鎮痛剤のなかでも、麻薬系鎮痛剤である塩酸モルヒネが投与されてきた。また、最近では癌患者の疼痛コントロールが系統的に施行されるようになってきており、近年、医療用モルヒネ製剤として、経口徐放性製剤の使用が一般的になってきている。

#### 【0005】

これらの経口徐放製剤としては、例えば、1日2回の経口投与による硫酸モルヒネ徐放製剤（販売名：MSコンチン（登録商標））、あるいは1日1回の経口投与による硫酸モルヒネ徐放製剤（販売名：カディアン（登録商標））があり、これら製剤の投与で、平均除痛率が80%前後得られており、末期癌患者の癌性疼痛による苦しみの緩和が行われている。

#### 【0006】

しかしながら、これら経口徐放製剤においても全く問題点がない訳ではなく、MSコンチン、カディアン共に、副作用の発現率は約50%以上にも達している。この副作用は、主に消化器系の副作用であり、例えば便秘、嘔気、嘔吐、口渇、食欲不振等が挙げられ、その他に、中枢系の副作用として眠気、錯乱等が挙げ

られる。

#### 【0007】

世界保健機構（WHO）が提唱する「癌の痛みの解放」によれば、癌性疼痛の治療の目標は、第一に、痛みに妨げられずに夜間の良眠を確保することであり、第二に、日中の安静時の痛みを消失させることであり、第三に、体動時の痛みを消失させることであるとされている。その点からみれば、一般的に、鎮痛剤の投与は、経口投与が基本とされ、鎮痛効果を発揮する有効血中濃度の維持に努め、経口投与できない場合には、経直腸投与、皮下投与あるいは経静脈投与が行われている。特に有効血中濃度の維持を図るため、定期的に鎮痛剤を投与するが、モルヒネの初期投与における副作用は、激しい悪心と嘔吐であり、この初回投与時に悪心・嘔吐に悩まされると、モルヒネの継続投与が困難となることが散見されている。

#### 【0008】

また、消化器系の癌の場合には、経口投与が困難であることが多く、非経口投与が行われている。しかし、経直腸投与（坐剤）には抵抗感のある患者が多く、また皮下投与あるいは経静脈投与の際の注射には痛みを伴ううえ、繰り返し行われる注射による投与部位での筋萎縮等の問題もあり、これらの問題を有しないオピオイド鎮痛剤の開発の要求が高い。しかしながら、悪心・嘔吐等の副作用は、主作用の鎮痛効果の有用性に比較してあまり問題視されず、これまで副作用を軽減させたオピオイド鎮痛剤については積極的な製剤開発検討が行われてきていないのが現状である。

#### 【0009】

ところで本発明者は、これまでに、経口投与が困難である薬物の投与ルートの検討を行ってきており、その方法のひとつとして、経鼻投与による検討を加えてきている。すなわち、経鼻投与における投与部位である鼻腔では、その鼻粘膜固有層には静脈叢が発達しており、薬物はこの鼻粘膜を通して吸収されて、全身循環系に入ることを確認してきている。

#### 【0010】

さらに本発明者は、かかる経鼻投与方法が、投与される薬物の副作用の発現を

軽減させる方法として、極めて優れた方法であることを確認し、生体内吸収性が良く、また、投与に当たって鼻腔内への刺激性のない経鼻投与製剤用のキャリアを種々提案してきている。

#### 【0011】

例えば、特開平11-322582号には、経鼻吸収のための薬物用キャリアとして、多数の空隙を有し、表面積が $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2/\text{g}$ 、比重が約 $0.5 \sim 1.0$ 、結晶粒子径が $15 \sim 300 \mu\text{m}$ の範囲にあるキャリアが提案されている。当該キャリアは経鼻投与された場合に、肺に到達することなく、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しないため、キャリアに付着させた薬物の生体内吸収性が良好である旨記載されている。また、特開平8-27031号には、平均粒子径 $250 \mu\text{m}$ 以下の多価金属キャリアに分子量 $40000$ 以下の生理活性薬物を付着させた経鼻吸収用組成物について開示されているが、本発明の薬剤であるオピオイド鎮痛剤については一切記載されていない。

#### 【0012】

今回、本発明者は、オピオイド鎮痛剤の副作用を軽減させた投与手段としての経鼻投与方法に着目し、副作用発現の頻度の高い、塩酸モルヒネに代表されるオピオイド鎮痛剤について、経鼻投与することにより副作用の軽減が図れるのではないかと考え、経鼻投与製剤を調製し、検討を加えた。

その結果、驚くべきことに、オピオイド鎮痛剤について、経鼻投与することにより、経口投与したとき以上の生体内吸収性が得られること、さらには、経口投与に比較して、生体内吸収性の立ち上がりがよく、また生体利用能（バイオアベイラビリティ）が優れたものであることを見出した。この経鼻投与により、経口投与した場合以上の生体内吸収性が得られる事実は、投与量の減少をもたらすものであり、必然的に、副作用発現の頻度を軽減することが可能となる。特に、経鼻投与による生体吸収性の立ち上がりのよさは、激しい疼痛に悩まされる癌患者にとって極めて有益なものであるといえる。

#### 【0013】

##### 【発明が解決しようとする課題】

したがって、本発明は、これまでに提案されている経口投与製剤に比較して、



副作用の発現率が極めて低いものであって、鎮痛効果の発現が速やかで、そのうえ、バイオアベイラビリティの点で優れた、経鼻投与用のオピオイド鎮痛剤含有製剤組成物、ならびに経鼻投与用鎮痛製剤を提供することを課題とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】

かかる課題を解決するための基本的態様にかかる請求項1に記載の本発明は、オピオイド鎮痛剤の有効投与量を、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ 以下である多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物である。

【0015】

また、請求項2に記載の本発明は、請求項1に記載の発明において、オピオイド鎮痛剤が、麻薬系または非麻薬系のオピオイド鎮痛剤である経鼻吸収用組成物である。

【0016】

すなわち本発明は、本発明者がこれまで提案してきた経鼻吸収用のキャリアである多価金属化合物キャリアに、麻薬系または非麻薬系のオピオイド鎮痛剤を均一に分散、付着させ、経鼻投与することにより、良好な生体内吸収性を確保した点に一つの特徴を有するものである。

【0017】

なお、麻薬系オピオイド鎮痛剤とは、上記のオピオイド鎮痛剤のなかでも麻薬および向精神薬取締法の規制を受ける薬剤であって、いわゆる天然麻薬系、合成麻薬系のいずれでもよい。また非麻薬系オピオイド鎮痛剤とは、上記麻薬系鎮痛剤と比較して、連用した際の身体的・精神的依存が少なく、習慣性が弱い薬剤であり、鎮痛効果を有する薬剤をいう。

【0018】

より具体的な請求項3に記載の本発明は、オピオイド鎮痛剤が、アヘン、アヘン／トコン配合製剤、モルヒネ、モルヒネ／アトロピン配合製剤、アヘンアルカロイド製剤、アヘンアルカロイド／アトロピン配合製剤、アヘンアルカロイド／スコボラミン配合製剤、エチルモルヒネ、オキシコドン、オキシコドン／アトロピン配合製剤、ペチジン、ペチジン／レバロルファン配合製剤、コデイン、ジヒ

ドロコデイン、フェンタニル、ドロペリドール／フェンタニル配合製剤、オキシメテバナル、レボルファノール、プロボキシフェン、メサドン、ヒドロモルホン、メペリジンから選ばれる麻薬系オピオイド鎮痛剤、あるいはブプレノルフィン、ブトルファノール、ペンタゾシン、ペンタゾシン／ナロキソン配合製剤、デゾシン、トラマドール、エプタゾシンから選ばれる非麻薬系オピオイド鎮痛剤のいずれか、またはその薬学的に許容される塩である経鼻吸収用組成物である。

#### 【0019】

ここにいう薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容できる酸を作用させた酸付加塩が好ましく、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機塩との塩；シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、乳酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。より好ましいものとしては、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、酒石酸、クエン酸との塩である。

#### 【0020】

したがって、さらに具体的な請求項4に記載の本発明は、オピオイド鎮痛剤が、アヘン、アヘン／トコン配合製剤、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸アヘンアルカロイド製剤、塩酸アヘンアルカロイド／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸アヘンアルカロイド／臭化水素酸スコポラミン配合製剤、塩酸エチルモルヒネ、複方オキシコドン（塩酸オキシコドン／塩酸ヒドロコルタニン）、複方オキシコドン／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸ペチジン、塩酸ペチジン／酒石酸レバロルファン配合製剤、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、ドロペリドール／クエン酸フェンタニル配合製剤、オキシメテバナル、レボルファノール、プロボキシフェン、メサドン、ヒドロモルホン、メペリジンから選ばれる麻薬系オピオイド鎮痛剤、あるいは塩酸ブプレノルフィン、酒石酸ブトルファノール、ペンタゾシン、塩酸ペンタゾシン、塩酸ペンタゾシン／ナロキソン配合製剤、デゾシン、塩酸トラマドール、臭化水素酸エプタゾシンから選ばれる非麻薬系オピオイド鎮痛剤である経鼻吸収用組成物である。

#### 【0021】

本発明の経鼻吸収用組成物にあつては、多価金属化合物キャリアのなかでも、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムまたは酸化マグネシウムが特に好ましいものである。したがつて、請求項5に記載の本発明は、多価金属化合物キャリアが、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムまたは酸化マグネシウムから選択されるキャリアである経鼻吸収用組成物である。

#### 【0022】

そのなかでも、もっとも好ましい具体的な請求項6に記載の本発明は、オピオイド鎮痛剤が塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ／硫酸アトロピン配合製剤、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、ドロペリドール／クエン酸フェンタニル配合製剤、塩酸ブプレノルフィンから選ばれるいずれかであつて、キャリアが炭酸カルシウムであることを特徴とする経鼻吸収用組成物である。

#### 【0023】

すなわち、本発明は、特異的経鼻吸収用のキャリアを使用して、そのキャリアの平均粒子径を $500\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $250\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは $100\mu\text{m}$ 以下、もっとも好ましくは $20\sim 100\mu\text{m}$ 程度の微粉末状～微結晶状のものとし、そのキャリアが有する多孔質性を利用してオピオイド鎮痛剤を均一に分散、付着結合させた場合に、経鼻投与により、鼻粘膜を通して極めて良好な生体内吸収性を示す点にまたひとつの特徴を有するものである。

#### 【0024】

したがつて、請求項7に記載の本発明は、上記した経鼻吸収用組成物において、そのキャリアの平均粒子径が $20\sim 100\mu\text{m}$ である経鼻吸収用組成物である。

#### 【0025】

##### 【発明の実施の形態】

以下に、本発明を、より詳細に説明していく。

本発明は、上記したように、基本的には、オピオイド鎮痛剤の有効投与量を、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ 以下である多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結

合させた経鼻吸収用組成物である。

【0026】

この場合に使用されるオピオイド鎮痛剤としては、臨床的に使用されているオピオイド鎮痛剤であり、オピオイド受容体に作用する麻薬系または非麻薬系の鎮痛剤である。これらの鎮痛剤は、主として、癌末期患者における癌性疼痛の緩和のために経口製剤、あるいは注射製剤として使用されているものである。

【0027】

本発明で使用されるこのようなオピオイド鎮痛剤としては、具体的には、アヘン、アヘン／トコン配合製剤、モルヒネ、モルヒネ／アトロピン配合製剤、アヘンアルカロイド製剤、アヘンアルカロイド／アトロピン配合製剤、アヘンアルカロイド／スコポラミン配合製剤、エチルモルヒネ、オキシコドン、オキシコドン／アトロピン配合製剤、ペチジン、ペチジン／レバロルファン配合製剤、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ドロペリドール／フェンタニル配合製剤、オキシメテバナール、レボルファノール、プロボキシフェン、メサドン、ヒドロモルホン、メペリジンから選ばれる麻薬系オピオイド鎮痛剤、あるいはブプレノルフィン、ブトルファノール、ペントゾシン、ペントゾシン／ナロキソン配合製剤、デゾシン、トラマドール、エプタゾシンから選ばれる非麻薬系オピオイド鎮痛剤のいずれか、またはその薬学的に許容される塩を挙げることができる。

【0028】

より具体的なオピオイド鎮痛剤としては、アヘン、アヘン／トコン配合製剤、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸アヘンアルカロイド製剤、塩酸アヘンアルカロイド／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸アヘンアルカロイド／臭化水素酸スコポラミン配合製剤、塩酸エチルモルヒネ、複方オキシコドン（塩酸オキシコドン／塩酸ヒドロコルタニン）、複方オキシコドン／硫酸アトロピン配合製剤、塩酸ペチジン、塩酸ペチジン／酒石酸レバロルファン配合製剤、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、ドロペリドール／クエン酸フェンタニル配合製剤、オキシメテバナール、レボルファノール、プロボキシフェン、メサドン、ヒドロモルホン、メペリジンから選ばれる麻薬系オピオイド鎮痛剤、あるいは塩酸ブプレノ

ルフィン、酒石酸ブトルファノール、ペントゾシン、塩酸ペントゾシン、塩酸ペントゾシン／ナロキソン配合製剤、デゾシン、塩酸トラマドール、臭化水素酸エプタゾシンから選ばれる非麻薬系オピオイド鎮痛剤のいずれかを挙げるができる。

#### 【0029】

上記したオピオイド鎮痛剤は、これまで経口製剤、あるいは注射製剤、坐薬製剤として使用されているものであるが、いままで微粉末キャリアを使用した経鼻投与による使用検討は全くなされていなかったものである。殊に、オピオイド鎮痛剤として、連続投与による習慣性、耽溺性等の発現が問題視され、その使用が大きく制限されている関係上、製剤化検討が困難であった薬物でもある。

#### 【0030】

一方、本発明が提供する経鼻吸収用組成物においてキャリアとして使用される多価金属化合物キャリアとしては、2価以上の金属化合物、具体的にはアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物等の2価以上の金属化合物である。

#### 【0031】

ところで、従来から検討されている鼻腔内投与製剤におけるキャリアは、有効成分の生体内吸収性のためには、水溶性のキャリアがよいとされていた。しかしながら、本発明者の知見によれば、必ずしも水溶性のキャリアが良いものとは認められず、本発明で使用する多価金属化合物キャリアの如く水に溶解しないで鼻粘膜に付着するキャリアが、担持する有効成分であるオピオイド鎮痛剤を効率的に放出し、鼻粘膜より生体内吸収を確保し得ることが判明した。

#### 【0032】

そのようなアルミニウム化合物としては、乾燥水酸化アルミニウム・ゲル、クロロヒドロキシアリウム、合成ケイ酸アルミニウム、軽質酸化アルミニウム、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム・ゲル、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアリウムアセテート、ステアリン酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウムおよび硫酸アルミニウムカリウム等を挙げるこ

とができる。

#### 【0033】

またカルシウム化合物としては、炭酸カルシウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、オレイン酸カルシウム、パルミチン酸カルシウム、D-パントテン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、酢酸カルシウム、糖酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、パラアミノサリチル酸カルシウム等を挙げることができる。

#### 【0034】

さらにマグネシウム化合物としては、L-アスパラギン酸マグネシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸ナトリウム・マグネシウムおよび合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウム等を挙げることができる。

#### 【0035】

ケイ素化合物としては、含水二酸化ケイ素、形質無水ケイ酸、合成ヒドロタルサイト、ケイソウ土および二酸化ケイ素等を、また鉄化合物としては硫酸鉄を、さらに亜鉛化合物としては塩化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、酸化亜鉛および硫酸亜鉛等を挙げることができる。

#### 【0036】

これらの多価金属化合物キャリアは、1種単独で使用してもよいし、また適宜複数混合して用いてもよく、そのなかでも、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムまたは酸化マグネシウムが好結果を与えた。

#### 【0037】

また、これらの多価金属化合物キャリアは、その平均粒子径が $500\mu\text{m}$ 以下であり、好ましくは $250\mu\text{m}$ 以下であり、さらに好ましくは $100\mu\text{m}$ 以下であり、そのなかでも $20\sim 100\mu\text{m}$ の範囲にあるものが、特に好ましいことが判明した。

#### 【0038】

したがって、具体的な態様としての本発明は、オピオイド鎮痛剤を平均粒子径が $20\sim 100\mu\text{m}$ のリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウムから選択されるキャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収投与用麻薬製剤である。

#### 【0039】

そのなかでも、より具体的な態様としての本発明は、オピオイド鎮痛剤である塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ／硫酸アトロピン配合製剤、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、ドロペリドール／クエン酸フェンタニル配合製剤、塩酸ブプレノルフィンであって、キャリアが炭酸カルシウムであることを特徴とする経鼻吸収用組成物である。

#### 【0040】

本発明が提供する組成物に含有されるオピオイド鎮痛剤の有効投与量としての使用量は、選択すべき個々の物質、処理すべき対象疾患、所望の投与回数、必要とする個々の治療効果等によって異なる。本発明の組成物を鼻腔内投与により使用する場合には、例えば、該活性物質を含有している製剤の治療効果を、既知の他の製剤とのバイオアベイラビリティとの比較において決定することができる。

#### 【0041】

一般的に、オピオイド鎮痛剤を経口投与する場合には、例えば塩酸モルヒネの場合には、その投与量は、 $10$ 、 $30$ および $60\text{mg}$ ／錠である。これに対し、後述する実施例に記載のとおり、本発明が提供する経鼻吸収用組成物を用いて経鼻投与した場合には、経口投与した場合よりも生体内吸収性の立ち上がりよく、またバイオアベイラビリティが優れたものであった。したがって、本発明にあつては、少なくとも1回の投与量として、上記の経口投与における含有量を基準として、それより少ない量を含有させることが可能となる。

## 【0042】

したがって、本発明の組成物を製造させる場合において、例えばオピオイド鎮痛剤の含有量は、製剤重量により異なるが、たとえば製剤重量100%あたり0.1~30%、好ましくは1.0~20%、より好ましくは2.0~10%程度配合させるのが良い。

## 【0043】

また、本発明の経鼻吸収用組成物を構成する好ましいキャリアであるリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムあるいは酸化マグネシウムの配合量も、製剤重量により異なるが、たとえば製剤重量100%あたり70~99.9%、好ましくは80~99.0%、より好ましくは90.0~98.0%配合させることにより、良好な経鼻吸収が得られることが判明した。

## 【0044】

なお、本発明が提供する経鼻吸収用組成物にあつては、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するために、必要に応じて公知の滑沢剤、結合剤、希釈剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯臭剤等の添加剤を添加することもできる。そのような滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス等；結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース等；希釈剤としては、例えばデンプン、乳糖等；着色剤としては、例えば赤色2号等；保存剤としては、例えばアスコルビン酸等；防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル等；矯臭剤としては、例えばメントール等を挙げることができる。

## 【0045】

本発明が提供するオピオイド鎮痛剤の有効投与量を含む経鼻吸収用組成物を得るには、本発明の特殊なキャリアである、平均粒子径500 $\mu$ m以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容されるキャリアと、有効成分であるオピオイド鎮痛剤とを混合することにより得ることができる。

具体的には、例えばこの混合は、乳鉢による混合のように、圧力や剪断力を加えながら行なうことができる。



## 【0046】

この場合、本発明の経鼻吸収用組成物の製造において使用するキャリアヤにあつては、その平均粒子径  $250\mu\text{m}$  以下、好ましくは  $100\mu\text{m}$  以下、更に好ましくは  $20\sim 100\mu\text{m}$  であるのがよい。一方、オピオイド鎮痛剤にあつても、できるだけ微粉末であることが好ましく、その平均粒子径は、通常  $20\mu\text{m}$  以下、好ましくは  $10\mu\text{m}$  以下であるのがよい。

## 【0047】

より詳細には、オピオイド鎮痛剤の有効投与量を、結合剤としてデンプンを例えば  $0.1\sim 10\%$ 、好ましくは  $1\sim 5\%$  程度含有する水溶液と混合し、この混合液を凍結乾燥する。次いで、この凍結乾燥粉末を、本発明のキャリアヤと練合湿度  $55\%$  程度にて練合し、目的とするキャリアヤにオピオイド鎮痛剤が均質に付着結合した微粉末としての鼻腔内投与組成物を得る。

## 【0048】

なお、製造方法は上記に限定されるものではなく、種々の変形、応用が可能である。

かくして得られた経鼻吸収用組成物は、使用前（例えば、鼻腔内への投与前）における活性物質の損失を防止するため、*low-grease* タイプのカプセルに充填をした後、適当な包装、好ましくは密封包装とする。かかる密封包装としては、ブリスター包装—アルミニウム包装を組み合わせるのが良い。この場合の全工程の湿度は、 $60\%$  以下が好ましい。

## 【0049】

## 【実施例】

以下に、本発明の経鼻吸収用組成物の特異的効果を、試験例にて示す。

## 【0050】

## 試験例 1:

オピオイド鎮痛剤として塩酸モルヒネを選び、キャリアヤとして炭酸カルシウムを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を調製した。詳細には、塩酸モルヒネ（塩酸モルヒネ末「三共」を使用） $2.0\text{mg}$ 、炭酸カルシウム  $37.2\text{mg}$  およびコメ粉  $0.4\text{mg}$  を混合、攪拌後、5 分間放置し、凍結乾燥用の精製水を適量添加

し、練合し、凍結乾燥機（E V A C社製）にて約 $-40^{\circ}\text{C}$ の条件下で凍結乾燥させた。凍結乾燥後、約4時間をかけて $25^{\circ}\text{C}$ にウォームアップさせ、そこに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム $0.4\text{mg}$ を添加した。製剤総重量は $40.0\text{mg}$ であった。

なお、キャリアとしての炭酸カルシウムは、その粒子径が約 $62\mu\text{m}$ のものを使用した。

#### 【0051】

雄性アカゲザル（体重 $3.35\sim 4.05\text{kg}$ ）を1群3匹用い、上記の組成物 $40.0\text{mg}$ を経鼻投与（単回）し、投与後0分、5、10、20、30、60、120および240分後に橈側皮静脈または伏在静脈から採血（約 $2\text{mL}$ ）し、血漿中のモルヒネ量（塩酸モルヒネとして）を、液体クロマトグラフィー質量分析システム（LC-MS/MS）法により測定した。

経鼻投与には、（株）ユニシアジェックス製の粉末経鼻吸収剤投与器具（ジェットライザー猿用）を使用した。

#### 【0052】

比較例として、塩酸モルヒネ（塩酸モルヒネ末「三共」を使用） $2.0\text{mg}$ をカプセルに封入し、経口投与し、同様に採血し、血漿中のモルヒネ量（塩酸モルヒネとして）を、LC-MS/MS法により測定した。

これらの結果を、表1にまとめて示した。

#### 【0053】

【表 1】

表 1: 血漿中モルヒネ濃度 (塩酸モルヒネとして) 単位: ng/mL

時間 (分)	経鼻投与 塩酸モルヒネ 2mg/40mg (コメ粉添加)			経口投与 塩酸モルヒネ 2mg		
	動物 1	動物 2	動物 3	動物 1	動物 2	動物 3
0	— (検)	—	—	—	—	—
5	15.9	—	15.8	—	—	—
10	18.0	8.2	21.3	—	—	—
20	14.2	6.0	19.4	—	—	—
30	15.7	5.8	18.9	—	—	—
60	18.5	—	28.1	5.0	—	11.0
120	9.1	5.4	17.1	—	—	—
240	4.6	—	8.0	—	—	—

注: — は、検出限界 (4.3 ng) 以下である。

## 【0054】

試験例 2 および 3:

オピオイド鎮痛剤として塩酸モルヒネを選び、キャリアとして炭酸カルシウムを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を調製した。詳細な調製法は、上記実施例 1 に準じた。

試験例 2 の組成としては、塩酸モルヒネ 2.0 mg、炭酸カルシウム 37.6 mg、ステアリン酸カルシウム 0.4 mg (製剤総重量 40.0 mg) であり、試験例 3 の組成としては、試験例 1 の組成を 4 倍量とした塩酸モルヒネ 8.0 mg、炭酸カルシウム 148.8 mg、コメ粉 1.6 mg、ステアリン酸カルシウム 1.6 mg (製剤総重量 160.0 mg) であった。

なお、キャリアとしての炭酸カルシウムは、その粒子径が約 62  $\mu$ m のものを使用した。

## 【0055】

試験例 1 で使用した雄性アカゲザル (体重 3.35 ~ 4.05 kg) を、試験例 2 では 1 群 3 匹、試験例 3 では 1 群 2 匹を用い、上記の組成物を経鼻投与 (単回) し、投与後 0 分、5、10、20、30、60、120 および 240 分後に橈側皮静脈または伏在静脈から採血 (約 2 mL) し、血漿中のモルヒネ量 (塩酸

モルヒネとして) を、LC-MS/MS法により測定した。

経鼻投与には、(株)ユニシアジェックス製の粉末経鼻吸収剤投与器具(ジェットライザー猿用)を使用した。

これらの結果を、表2にまとめて示した。

【0056】

【表2】

表2: 血漿中モルヒネ濃度(塩酸モルヒネとして) 単位: ng/mL

時間 (分)	経 鼻 投 与 塩酸モルヒネ 2mg/40mg(コメ粉添加なし)			経 鼻 投 与 塩酸モルヒネ 8mg/160mg(コメ粉添加)	
	動物 1	動物 2	動物 3	動物 2	動物 3
0	—	—	—	—	—
5	11.1	17.5	4.6	75.8	69.5
10	20.3	12.2	8.7	85.0	96.2
20	17.9	12.3	14.7	65.2	89.2
30	16.9	13.0	19.3	62.4	88.0
60	12.4	10.4	21.7	46.3	67.7
120	9.2	6.2	13.4	23.6	38.4
240	—	—	7.0	6.6	17.6

【0057】

上記で行った試験例1～3の各種の血漿中濃度推移から線形最小二乗法を用いたモデルによらない方法(残差法)により血漿中濃度推移の消失相の消失速度定数( $K_{el}$ )を算出し、半減期( $T_{1/2}$ )は、 $T_{1/2} = \ln(2)/K_{el}$ より求めた。

また最高血中濃度( $C_{max}$ )は実測値より求め、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与時間 $t$ までは台形法により得られた値として算出した。これらの薬物動態パラメーター(Pharmacokinetic parameter)の平均値を比較すると、下記表3に記載のようにまとめられる。

また、試験例1～3および比較例で得られた血漿中モルヒネ濃度の推移を、時間の経緯と共にグラフ化したものを図1として示した。

【0058】

【表 3】

表 3 : 薬物動態パラメーター (Pharmacokinetic parameter)

	経口投与	経 鼻 投 与		
	2mg	塩酸モルヒネ 2mg/ 40mg(コメ粉添加)	塩酸モルヒネ 2mg/ 40mg(コメ粉添加なし)	塩酸モルヒネ 8mg/ 160mg(コメ粉添加)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.3±5.5	15.7±7.5	19.8±2.1	90.6±7.92
T <sub>1/2</sub> (hr)	—	1.94	1.66±0.27	1.32±0.34
AUC(0-4) (hr·ng/mL)	—	38.2±26.2	33.8±17.9	156.7±44.34

## 【0059】

上記した表 1～表 3 に示した結果、および図 1 に示した結果から明らかなように、本発明の経鼻吸収用組成物は、投与後 5 分ないし 10 分において速やかな吸収が得られ、ヒトの有効鎮痛血中濃度とされる 10～20 ng/mL 以上の血中濃度が、持続的に得られていることが確認された。

さらに本試験例 1～3 では、鎮痛、鎮静効果を見るために、時間経過毎に動物の症状観察を行なうため、アカゲザルの皮膚と筋肉とをピンセットでつねり上げた時の反応を観察した。

試験例 1 の動物 1, 2 については投与後 30～60 分に、動物 3 については投与後 60 分に、ピンセットでつねり上げても無反応となり、鎮痛効果が得られたことが確認された。

上記の結果から、本発明の経鼻吸収用組成物の有用性が良く理解される。

## 【0060】

また、薬物動態パラメーターの比較からみれば、塩酸モルヒネ 2 mg 経口投与に対して、同じ 2 mg の経鼻吸収用組成物の投与では、C<sub>max</sub>で 3～4 倍、AUCで約 15～20 倍の吸収促進作用があることが判明した。

## 【0061】

## 【発明の効果】

以上のように、本発明によれば、これまでに提案されている経口投与製剤に比較して、副作用の発現率が極めて低く、鎮痛効果の発現が速やかで、そのうえ、

生体利用能（バイオアベイラビリティ）の点で優れた、経鼻投与用のオピオイド鎮痛剤組成物、ならびに経鼻投与用製剤が提供される。特に経鼻投与により、投与後速やかな鎮痛効果の発現は、癌末期患者の癌性疼痛を速やかに緩和するものであり、また、便秘、嘔気、嘔吐等の消化器系の副作用を低減させることは、疼痛コントロール上、極めて有効なものであり、したがって、本発明の医療上の利点は多大なものである。

【図面の簡単な説明】

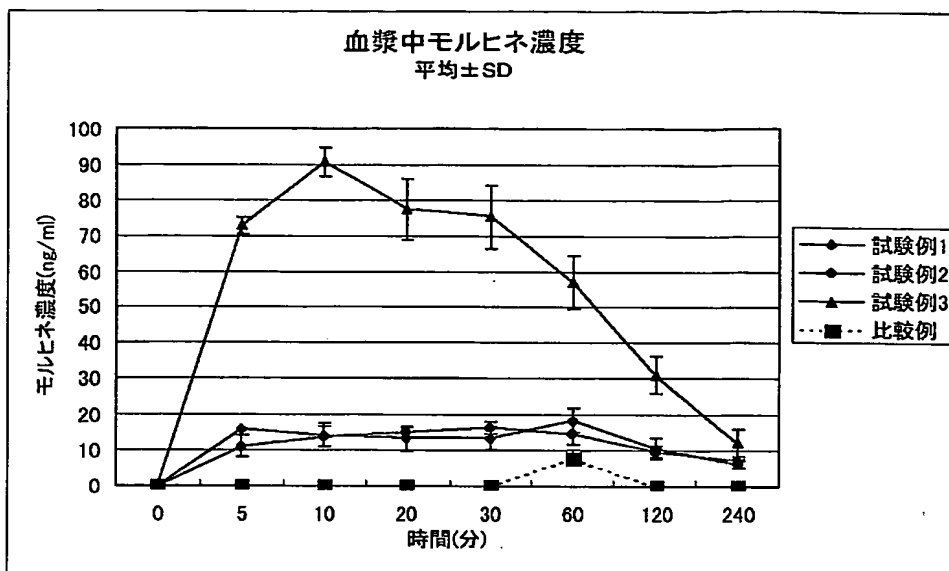
【図 1】

本発明の試験例 1～3 および比較例で得られた血漿中モルヒネ濃度の推移を、時間の経緯と共にグラフ化した図である。

【書類名】

図面

【図1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 経口投与製剤に比較して、副作用の発現率が極めて低いものであって、鎮痛効果の発現が速やかで、そのうえ、バイオアベイラビリティの点で優れた、経鼻投与用組成物を提供すること。

【解決手段】 オピオイド鎮痛剤の有効投与量を、平均粒子径  $500\mu\text{m}$  以下のリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム等の多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物であり、より好ましくは、オピオイド鎮痛剤が塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ／硫酸アトロピン配合製剤、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、ドロペリドール／クエン酸フェンタニル配合製剤、塩酸ブプレノルフィンであり、キャリアが炭酸カルシウムである経鼻用吸収用組成物である。

【選択図】 図 1



認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-203093
受付番号	50201018996
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成14年 7月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 7月11日
-------	-------------

次頁無

出証特2003-3065538

特願2002-203093

出願人履歴情報

識別番号

[000207827]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町1-27

氏 名

大鵬薬品工業株式会社